

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N° 29

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise LEROYER

née le 21 Janvier 1944 à PARIS

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1970

MICROCEPHALIES GENETIQUES

Président : M. MOZZICONACCI Professeur

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

1913

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise LEROYER

née le 21 Janvier 1944 à PARIS

Externe des hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1970

MICROCEPHALIES GENETIQUES

Président : M. MOZZICONACCI Professeur



A mes parents,

En témoignage de mon affection et de
ma reconnaissance.

A mon mari,

En signe de mon amour.

A mes beaux-parents

A Ma soeur

A toute ma famille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0008

2.

A Mr le Professeur MOZZICONACCI

Qui nous fit le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
gratitude et de notre profond respect.

2

A Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE

Médecin des hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail
Par les conseils et les encouragements qu'il nous
a prodigués avec la plus grande bienveillance,
qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre profonde estime.

A Monsieur DALLOZ

Ancien chef de clinique à la Faculté
Attaché de Neuro-psychiâtrie aux Enfants-Malades

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance

Nous remercions le C.E.S.A.P. qui nous a permis
d'utiliser 5 de ses observations.

A nos maîtres dans les hôpitaux:

Monsieur le Professeur G.DREYFUS
Monsieur le Professeur G.CORDIER
Monsieur le Professeur DOMART
Monsieur le Professeur FEVRE
Monsieur le Professeur E.BERNARD
Monsieur le Professeur G.ALBOT
Monsieur le Professeur LIEVRE
Monsieur le Professeur Agrégé SERINGE
Monsieur le Professeur MOZZICONACCI
Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE
Monsieur le Professeur J.MARIE

Qui nous ont prodigué leur enseignement

En témoignage de notre profond respect

I -Historique de la Maladie

II-Observations

III-Discussion : Nos sept observations peuvent-elles être classées sous le titre de MICROCEPHALIES GENETIQUES ?

1-Sur quels critères peut-on parler de Microcéphalie ?

2-Classification des Microcéphalies.

3-Fréquence des Microcéphalies

4-Caractères généraux des Microcéphalies génétiques

5-Diagnostic différentiel avec les Microcéphalies secondaires

6-Comment affirmer le diagnostic de Microcéphalie vraie ?

7-Mode de transmission

8-Fréquence du gène

9-Manifestations mineures chez les hétérozygotes

10-Les Microcéphalies vraies ont une base hétérogène

II-Rapport avec l'agénésie du corps calleux

Conclusion

Bibliographie

MICROCEPHALIE FAMILIALE.

=====

EVOLUTION DES IDEES SUR LA MICROCEPHALIE.

=====

La notion de Microcéphalie familiale est très ancienne.

-Dès 1867,Karl VOGT, dans son mémoire sur "les microcéphales ou hommes-singes" rapporte l'existence de cas familiaux, plusieurs enfants microcéphales dans une même fratrie, alternant avec d'autres enfants sains et lie cette tare à une hérédité récessive, la notion de récessivité ne pouvant qu'être implicite dans cette étude qui était antérieure aux travaux de MENDEL.

-VIRCHOW, disait en 1872-au Congrès anthropologique de Stuttgart-qu'il était impossible d'établir un schéma type pour la Microcéphalie, car elle comprenait des tableaux cliniques très divers; c'est la première notion d'hétérogénéité de la maladie.

-Enfin GIACOMINI, en 1890, dans sa communication à l'Académie Royale de Médecine de Turin, sur "I cervelli microcéphali" créait sur des bases anatomo-pathologiques, la distinction restée classique entre la microcéphalie vraie ou primitive, et les pseudo-microcéphalies secondaires.

GIACOMINI préfère au terme de microcéphalie, resté le plus courant, celui de micro-encéphalie, la lésion primitive étant l'arrêt de développement du cerveau.

Pratiquement, il distingue trois types:

- la microcéphalie vraie, pure, sans aucune autre lésion;
- la microcéphalie combinée qui associe une microcéphalie vraie et un processus exogène qui intervient secondairement;
- la pseudo-microcéphalie, dans laquelle la microcéphalie est secondaire à un processus exogène.

A la suite de GIACOMINI, tous les auteurs entendent par Microcéphalie vraie, la Microcéphalie familiale.

-En 1946, DELAY et PICHOT, pensent qu'il existe plusieurs formes de Microcéphalie vraie liées à une hérédité polymérique, ce qui expliquerait l'hétérogénéité des résultats.

D'autre part ces deux auteurs trouvent à l'encéphalographie gazeuse des critères qui permettent de différencier la microcéphalie vraie des pseudo-microcéphalies.

-En 1953,BOOK définissait les deux tableaux cliniques, permettant d'envisager un diagnostic clinique.

Faisant également une étude globale sur la microcéphalie en Suède, il recherche pour la première fois la fréquence de cette maladie dans la population et mène une enquête très approfondie sur les proches et les porteurs hétérozygotes de la maladie.

-En 1955, une autre enquête très approfondie a été faite par KOMAI et ses collaborateurs au Japon sur la fréquence de la maladie et du gène, la fréquence dans chaque sexe ainsi qu'une étude des proches parents et de la consanguinité.

-En 1956, PENROSE propose une nouvelle classification des microcéphalies et comme BOOK trouve des signes neurologiques permettant d'opposer les microcéphalies vraies aux microcéphalies secondaires.

-VAN DEN BOSCH, inspiré par les enquêtes de BOOK et de KOMAI, publie en 1957 une enquête sur la fréquence de cette maladie en Hollande, basée sur des recherches généalogiques très poussées,

-En 1958, HANHART, en Suisse, étudie ces mêmes notions.

-Enfin KOCH en Allemagne, en 1959, reprend 106 observations, et ses résultats sont très voisins de ceux trouvés par les autres auteurs déjà cités.

OBSERVATIONS DE MICROCEPHALIES FAMILIALES

Dossiers du Pr. Agrégé VIALATTE

(Enfants Malades)

Ière observation:

Le jeune Eric P. entre dans le service, à l'âge de 15 jours, pour une Microcéphalie, avec microphthalmie et cataracte.

La grossesse a été normale; aucune infection apparente; pas de prise de médicaments. L'accouchement s'est bien passé. L'enfant est né à terme; il pesait 3 K et mesurait 47 cms. Il a crié tout de suite, n'était pas cyanosé. Il n'y a pas eu de réanimation.

Pendant la période néo-natale, en dehors de sa microcéphalie et de sa microphthalmie qu'on a remarqué dès la naissance, l'enfant n'a présenté aucun trouble fonctionnel, digestif, respiratoire ou circulatoire. Il est nourri au sein.

Le 13^e jour, les parents, inquiets de l'aspect de l'enfant, l'amènent à la consultation du Pr VIALATTE, et l'enfant est hospitalisé pour un bilan.

A l'entrée dans le service, à l'âge de 15 jours:

La microcéphalie est nette. Le périmètre crânien est de 28 cms pour une taille de 47 cms. Les fontanelles ne sont pas perçues. Il existe une microphthalmie.

L'examen neurologique est entièrement normal:

Le tonus est bon, les réflexes archaïques tous présents, les réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques.

Quant au reste de l'examen, on note une bonne trophicité; l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale; les pouls fémoraux sont perçus; il n'y a pas d'adénopathies, pas d'hépatomegaly ou de splénomégalie. La gorge est propre.

Donc un examen clinique strictement normal, en dehors de la microcéphalie et de la microphthalmie.

Mais il faut noter dans les antécédents familiaux, un oncle maternel paralysé, aveugle et muet, qui présente une microcéphalie avec microphthalmie.

Des examens complémentaires ont été faits en vue de retrouver une étiologie:

- le B.W. est négatif
- les séro-diagnostic de rubéole et de toxoplasmose sont négatifs
- la recherche d'inclusions cyto-mégalytiques est négative

La radiographie du crâne montre la présence des sutures.

Nous avons pu suivre l'évolution de cet enfant:

A l'âge de 7 semaines, il pesait 3 K 950, mesurait 51 cms; le périmètre crânien était de 31 cms, soit une augmentation de 3 cms. L'examen neurologique était normal.

A l'âge de 4 mois:

Poids 5 K 200

Taille 57 cms

Périmètre crânien: 33 cms

Dans l'ensemble, l'enfant se développe bien. Il reconnaît la voix de ses parents, réagit à la lumière, se tourne vers la personne qui lui parle.

L'enfant garde une attitude foetale (MS repliés, MI fléchis) La gesticulation est très pauvre; il tient sa tête, sourit. Les yeux sont réduits à l'état de moignons à micro-cornées, complètement opacifiées.

L'électro-encéphalogramme fait à l'âge de 6 mois montre un tracé globalement très lent.

Le caryotype est normal: 44 XY

A l'âge de 9 mois 1/2

L'enfant pèse 7 K 240, mesure 65 cms; le périmètre crânien est de 34,5 cms; l'enfant est adressé pour un malaise qui semble avoir été de type comitial.

Il tient sa tête, prend les objets, les porte à la bouche.

A l'E.E.G. le tracé est toujours trop lent et comporte une activité paroxystique atypique durant le sommeil.

A 14 mois, le périmètre crânien est de 37 cms; il a donc augmenté depuis la naissance de 9 cms.

L'enfant ne tient pas assis.

Le reste de l'examen neurologique est normal.

A 17 mois, l'enfant tient debout, mais ne marche pas.

EN RESUME: Microcéphalie nette dès la naissance.
(PC=27 cms à la naissance, 37 cms à 14 mois)

On retrouve une notion familiale puisqu'un oncle maternel présente une microcéphalie avec microphthalmie.

L'examen neurologique est normal.

Le développement psycho-moteur est très retardé:
il a souri à 4 mois; à 14 mois, il ne tient pas assis; à 17 mois
il se met debout.

Les examens complémentaires n'ont pas permis de trouver une étiologie infectieuse. Les radiographies du crâne montrent la présence de sutures.

A l'E.E.G., il existe une diminution de l'activité électrique corticale.

2ème observation:

Laurent P., frère d'Eric, entre dans le service du Pr. VIALATTE, à l'âge de 2 mois, pour une "altération de l'état général consécutive à une otite et une infection colique à III B 4.

Pendant la grossesse, on note une HTA à I5 ou I6 de maxima, une croissance utérine très insuffisante, et des éliminations hormonales anormalement basses.

L'accouchement s'est bien passé, mais il y avait un excès de liquide amniotique.

L'enfant pesait 3 K, mesurait 48 cms; la microcéphalie était nette, le périmètre crânien étant de 24 cms.

A 1 mois 1/2, infection colique à III B4 traitée par colimycine et abiocine, stérilisée en 10 jours.

A 2 mois, otite droite avec paracenthèse.

Dans les antécédents, on note qu'un frère de la mère est microcéphale, et que le frère de Laurent, Erie, est également microcéphale.

A l'entrée dans le service, on note une légère altération de l'état général en rapport avec ces deux infections, et une perte de poids de 200 grammes.

L'enfant pèse 3 K, mesure 51 cms.

La microcéphalie est nette (PC=27 cms)

Les fontanelles ne sont pas perçues.

Les yeux sont normaux.

L'examen neurologique est tout à fait normal:

On retrouve l'hypertonie physiologique du petit nourrisson, les réflexes primaires Moro, grasping sont présents. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs.

Le reste de l'examen clinique est normal.

La N.F.S montre une légère anémie, une hyperleucocytose à 19.000 sans polynucléose.

La coproculture montre un colibacille III B4 et un staphylocoque

Les altérations de l'hémogramme ont presque disparu lors de la seconde NFS, faite 8 jours plus tard.

Les séro-diagnostics de toxoplasmose et de rubéole sont faiblement positifs, la recherche d'inclusions cyto-mégaliqes et le BW sont négatifs.

L'enquête génétique n'a rien montré de particulier :

- les caryotypes du père et de la mère sont normaux;
- celui du frère, Eric, de formule 44 XY ne présente aucune anomalie;
- celui de Laurent est également normal (44 XY).

Les fonds d'oeil, droit et gauche, sont normaux.
L'examen des yeux à la lampe à fente, met en évidence des deux côtés, un reliquat de la membrane pupillaire.

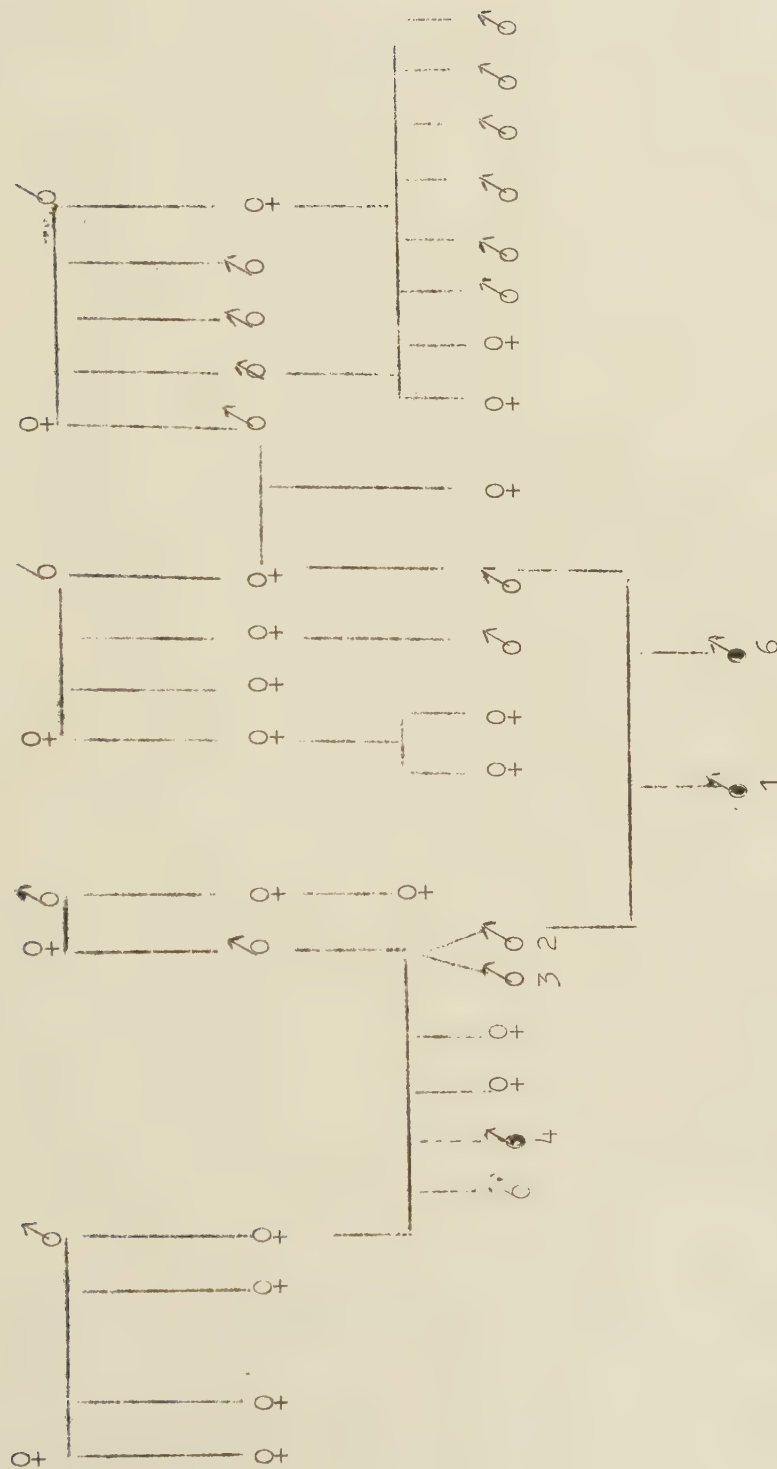
La radiographie du crâne ne fait que confirmer la très importante microcéphalie et montre la persistance des sutures.

A l'électro-encéphalogramme, le tracé est globalement peu actif, sans anomalie paroxystiques ni signes de localisation.

Avec le traitement par la Colimycine, puis par le Furoxane, Polymixine et Diarséol, la coproculture s'est négativée en 21 jours.

EN RESUME : A propos de ces deux enfants d'une même fratrie, successivement atteints de microcéphalie, et sans qu'un autre facteur ait pu être invoqué, nous pensons pouvoir parler de microcéphalie familiale, selon les critères donnés par VERGER, GUILLARD et MALARRIVE (dans les Archives françaises de Pédiatrie de 1967), ce diagnostic étant d'autant plus vraisemblable qu'un frère de la mère est atteint de la même tare.

Ces auteurs considèrent que le diagnostic de microcéphalie familiale ne peut être affirmé que si deux enfants au moins d'une même fratrie sont successivement atteints et sans qu'aucun autre facteur puisse être invoqué.



- 1- Eric.
- 2- Mère d'Eric.
- 3- Frère jumeau de la mère d'Eric (d.c.d. à 2 mois, après 2 interventions pour hernie étranglée).
- 4- Oncle maternel : 20 ans, microcéphale.
- 5- Oncle maternel : d.c.d. à 1 mois.
- 6- Laurent.

3ème observation :

Le nouveau-né, Hervé B. entre dans le service à l'âge de 3 jours pour Microcéphalie.

Il s'agit du 2ème enfant, l'aînée étant normale.

Pendant la grossesse, la mère a présenté une colibacillose du 1er au 2ème mois, traitée par le Pufof, et au 2ème mois des caries dentaires soulagées par l'aspirine.

L'accouchement, à terme, s'est bien passé. La présentation était céphalique, l'enfant a crié tout de suite; il n'y a pas eu de réanimation.

On note seulement les premiers jours qu'il buvait peu.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Le père, âgé de 27 ans, est bien portant. Il a deux frères encéphalopathes.

Le premier, Olivier, a paru normal jusqu'à l'âge de 6 mois. A la suite d'une coqueluche grave avec encéphalite, il a été hospitalisé à LA PITIE dans le service de Neuro-chirurgie. La radiographie du crâne faite alors, était normale; en particulier, il n'y avait pas de microcéphalie.

L'encéphalographie gazeuse montrait des ventricules un peu gros, en place.

Il a été opéré pour faire un volet décompressif, pensant à un oedème cérébral, ce qu'on a effectivement trouvé.

Le deuxième, Marc, dès le 3^e ou le 4^e mois, n'a pas paru se développer normalement, alors que la grossesse et l'accouchement se sont bien passés.

Il ne tenait pas sa tête, ne suivait pas des yeux.

Il a également fait une encéphalite coquelucheuse à l'âge de 6 mois et a été opéré par le Dr. KLEIN, pour faire un volet décompressif. La radio du crâne était normale.

Lélectro-encéphalogramme montrait un tracé assez bien individualisé, avec de rares ébauches comitiales.

Le reste de la fratrie, trois soeurs et un frère sont normaux. Un autre garçon, né à 7 mois, n'a pas vécu; mais nous n'avons pas de renseignements sur les dimensions du crâne.

La mère a 27 ans; aucune microcéphalie n'est retrouvée dans sa famille.

A L'ENTREE, on est en présence d'un nourrisson de 3 jours, pesant 2 K 400, mesurant 47,5 cm (PN = 2K 600)

La microcéphalie est nette: 27 cm de périmètre crânien. Le massif facial est à peu près normal jusqu'aux sourcils, avec cependant un rétrognathisme, une discrète hypoplasie du maxillaire supérieur.

L'occipital est bien développé; le cou semble de longueur normale; le bord supérieur de l'écaille de l'occipital forme une saillie palpable. Les temporaux, pariétaux et le frontal sont petits, chevauchés. On ne sent pas les fontanelles.

Il n'existe aucune autre malformation.

Le comportement et les cris sont ceux d'un nourrisson normal. La gesticulation est bonne.

L'examen neurologique est entièrement normal; les réflexes archaïques sont tous présents: Moro, grasping, réflexe de redressement et de marche, d'incurvation latérale du tronc.

L'angle poplité est de 170° . Le tonus est bon à la manoeuvre de suspension du tronc.

Le reste de l'examen clinique est tout à fait normal.

Les radiographies du crâne confirment l'importante microcéphalie, montrent la présence de sutures filiformes, et le chevauchement marqué des os du crâne.

Le sexe chromatinien est négatif.

Le caryotype est normal: 44 XY

Le séro-diagnostic de toxoplasmose est négatif; les BW de l'enfant, du père et de la mère sont négatifs.

L'électro-encéphalogramme, fait à l'âge de 5 semaines, montre des ondes de 2 à 4 cycles par seconde, d'amplitude normale généralisées, symétriques, soit un tracé normal pour l'âge de l'enfant.

Un deuxième EEG, fait 8 jours plus tard, met en évidence un tracé de sommeil anormal avec présence de pointes à base large, à prédominance droite.

L'encéphalographie gazeuse n'a pas permis de voir les ventricules; l'air est resté sous-dural.

A l'âge de 2 mois, l'enfant pèse 3 K 400 (il a pris 800 grammes depuis la naissance)

Il boit bien, n'a pas de troubles digestifs, sourit, a une bonne activité spontanée.

Le périmètre crânien est de 28 cm.

A 9 semaines, l'enfant redresse la tête, semble amorcer une poursuite oculaire.

A l'âge de 3 mois, apparition d'un syndrome fébrile avec diarrhée et vomissements sans germe à la coproculture.

Les troubles digestifs vont persister et s'intensifier malgré le régime; l'état général s'altère rapidement et l'enfant décède dans le service.

EN RESUME : Nourrisson de 3 mois, microcéphale, 2ème enfant d'une famille dont l'aînée est normale.

On retrouve deux grands encéphalopathes dans la fratrie du père.

A 3 mois, apparition brutale d'un syndrome fébrile avec diarrhée profuse et vomissements, sans germe à la coproculture, et décès en 72 heures.

A la vérification anatomique, les viscères sont normaux; il n'a pas été retrouvé de kystes toxoplasmiques ni d'inclusions cyto-mégaliqes.

Le cerveau est petit; il pèse 150 grammes. Les circonvolutions sont à peine dessinées; il a l'aspect d'un cerveau de fœtus de 5 mois environ.

Macroscopiquement, l'aspect extérieur est grossièrement normal; on note par endroits une macrogyrie, en particulier dans la région temporale antérieure droite.

Mais surtout il existe une agénésie du corps calleux.

4ème observation :

Lucienne B., soeur de Hervé, prématurée de 7 mois 1/2, est admise dans le service le jour de sa naissance, pour une microcéphalie.

Il s'agit de la 4ème grossesse, qui a été normale. L'enfant pesait 2 K à la naissance; le placenta, 350 g; son aspect histologique était normal.

Antécédents familiaux :

Les parents ont tous les deux 31 ans, sont bien portants. Le père, outre les maladies infantiles banales, a eu une hépatite virale à 17 ans.

Dans la fratrie du père, on retrouve deux encéphalopathes à la suite d'une coqueluche; les trois soeurs et le jeune frère sont normaux.

Dans la fratrie de Lucienne, les premier et troisième enfants sont normaux; les deuxième et quatrième, Hervé et Lucienne sont microcéphales.

A l'entrée dans le service, elle pèse 2 K; le périmètre crânien est de 25,5 cm; le tonus est bon.

La microcéphalie est très importante; on ne sent pas les fontanelles; il n'y a pas de microphthalmie. Aucune malformation évidente.

Sur les jambes on note une cyanose avec plaques ecchymotiques. La température rectale est de 34°6. L'enfant est alors mise en couveuse.

Le lendemain, la cyanose de la jambe droite est très marquée; l'enfant fait une apnée de très longue durée. Les troubles respiratoires s'accroissent et l'enfant décède dans le service.

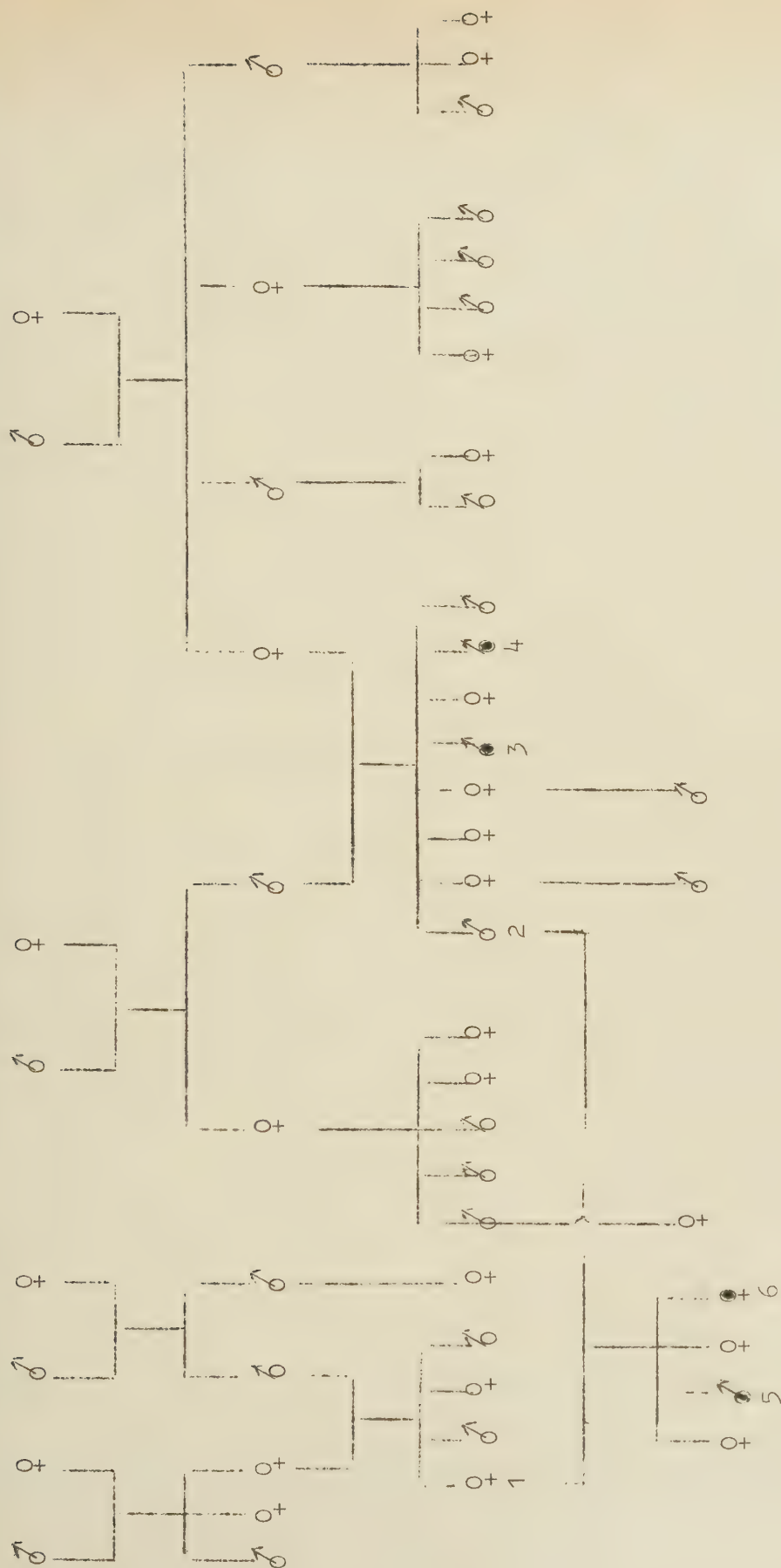
Le caryotype est normal.

A la vérification anatomique, tous les viscères sont normaux, sauf les poumons qui sont denses, imparfaitement dépliés. Il s'agit donc d'une anectasie pulmonaire et de membranes hyalines qui sont à l'origine du décès.

Il existe une crâniosténose complète: l'encéphale est petit; il pèse 60 g. On ne voit macroscopiquement aucune malformation importante. Contrairement à son frère, elle n'a pas d'agénésie du corps calleux.

En résumé

Devant ces deux enfants d'une fratrie de quatre, présentant une microcéphalie sans que l'on retrouve une étiologie infectieuse ou autre, on évoque le diagnostic de maladie génétique.



- 1-La mère.
 2-Le père.
 3-Olivier : 20 ans encéphalopathie post-coquelucheuse.
 4-Marc : 14 ans d°
 5-Hervé : microcéphale D;C.D. à 2 mois ½
 6-Lucienne: microcéphale D.C.D. à 3 jours.

5ème observation :

La jeune Lydie M. née le 21.02.1967, est amenée à l'âge de 9 mois à l'hôpital Saint Vincent de Paul, afin de savoir si l'enfant voit et entend bien.

La grossesse s'est bien passée. Il n'y a pas eu de métrorragie ni de menace d'avortement. On n'a noté aucune maladie infectieuse ou virale, pas de signes d'hypertension artérielle.

L'enfant est née à terme. L'accouchement a été normal, la présentation céphalique. Elle a crié tout de suite, il n'y a pas eu de réanimation.

Elle pesait 3 K. à la naissance.

Antécédents familiaux :

Le père, âgé de 22 ans, est bien portant. Il a un frère bien portant. Sa soeur jumelle est décédée à l'âge de 2 mois, sans que l'on en connaisse la cause.

La mère a 21 ans; elle est bien portante.

Une de ses cousines éloignée est sourde et muette.

Il n'y a pas de consanguinité entre les parents.

C'est à l'âge de 4 mois que la mère s'inquiète, car l'enfant ne réagit pas au bruit et ne suit pas des yeux. Le médecin de famille conseille d'attendre.

A 5 mois $\frac{1}{2}$ l'enfant ne tient pas sa tête, et l'enfant est hospitalisée. Les examens complémentaires pratiqués n'ont pas permis de retrouver une étiologie. Les électro-encéphalogrammes pratiqués alors montraient - le premier - des pointes et pointes-ondes, - le deuxième - fait huit jours après, de très nombreuses ondes lentes, sans rythme de base.

A la consultation, à l'âge de 9 mois :

Elle pèse 7,8 K. et mesure 80 centimètres. Le périmètre crânien est de 41 centimètres.

La fontanelle est petite: elle n'admet que la pulpe de l'index.

L'enfant ne tient pas sa tête, ne cherche pas à se redresser, ne tient pas assise. Elle ne suit pas des yeux, mais réagit à la lumière.

Certains réflexes primaires persistent; premier temps du Moro, grasping des mains et des pieds; il n'y a plus de marche automatique.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et diffusés aux membres supérieurs et aux membres inférieurs. Il existe un Rossolimo bilatéral, une ébauche de clonus. Le cutané plantaire est en extension.

On note une rigidité variable, influencée par les cris, l'examen, l'émotion.

A l'encéphalographie gazeuse, faite huit jours après, le crâne est petit, les fontanelles sont déjà fermées.

On injecte un système ventriculaire de forme, de taille et de situation normales.

L'électro-encéphalogramme du 11 Décembre 1967, à l'âge de 10 mois, montre l'absence de rythme de base, une activité lente dysrythmique continue sur laquelle se greffent des bouffées de pointes et pointes-ondes, à maximum hémisphérique droit, séparées par des périodes brèves où l'ensemble de l'activité se déprime de façon symétrique.

A l'examen du 20 février, alors que l'enfant a 1 an:

Le périmètre crânien est de 42 centimètres.
On retrouve une rigidité à peu près symétrique, intéressant tous les membres, variable. Il existe toujours un signe de Rossolimo, un clonus bilatéral.

L'électro-encéphalogramme montre de nombreuses pointes, et l'on institue un traitement par :

Alepsal 1,5 : 2 comprimés.

Sirop de Valium: 1 cuiller à café, 4 jours par semaine.

En Mai, le périmètre crânien est toujours de 42 centimètres.
Le syndrome pyramidal bilatéral persiste.

En Septembre 1968, à l'âge de 19 mois:

Le périmètre crânien est de 43 centimètres.

On fait un caryotype qui est normal.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux; il existe une hypotonie. La maman a l'impression qu'elle entend mal.

En résumé :

Un nourrisson de 19 mois, microcéphale, 1er enfant.

Une cousine éloignée du côté maternel, sourde et muette; pas d'encéphalopathie connue dans la famille.

Encéphalopathie dont le début a été très précoce, associant :

- un retard moteur très important;
- un retard mental évident;
- la persistance de réflexes archaïques;
- une rigidité diffuse;
- des anomalies à l'électro-encéphalogramme.

Les examens biologiques n'ont pas permis de retrouver une étiologie.

6ème observation :

La jeune Evelyne M.- soeur de Lydie- est hospitalisée à CRETEIL, pour un bec de lièvre total, unilatéral, et une microcéphalie à l'âge de 3 mois $\frac{1}{2}$.

La grossesse a été normale. L'accouchement s'est bien passé. Elle pesait 3 kilos à la naissance.

Lors de l'hospitalisation :

Elle mesure 62 centimètres, pèse 5 K 200;
Le périmètre crânien est de 39 centimètres.
Le périmètre thoracique est de 43 centimètres.

Elle ne suit pas des yeux, ne sourit pas.
Il existe une hypertonie aux membres inférieurs.
Les fontanelles sont présentes.

La radiographie du crâne confirme la microcéphalie et ne montre pas de crânio-sténose.

Les fonds d'yeux droit et gauche sont normaux.

La numération sanguine est normale.

Les examens biologiques :

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale.
La recherche d'inclusions cyto-mégalytiques est négative, ainsi que les séro-diagnostic de rubéole et de toxoplasmose.

A la consultation, à l'âge de 7 mois :

Le périmètre crânien est de 40 centimètres.
Elle pèse 7,5 K.
Elle sourit à sa mère, tient un peu sa tête.

Le tonus est normal aux quatre membres.

Au Total :

Devant ces deux enfants de la même fratrie, atteintes de microcéphalie, de façon successive et sans qu'aucun facteur infectieux ou autre ait été retrouvé, nous pensons pouvoir parler de microcéphalie familiale.

Le problème se pose alors pour les parents de savoir si, lors d'une troisième grossesse, l'enfant sera également microcéphale.

La 7ème observation, concerne une famille de 11 enfants, dont 3 ont une microcéphalie avec une arriération mentale profonde.

L'aîné, KOUDIR B., né le 31 Août 1955, a été hospitalisé à LA SALPETRIERE, à l'âge de 2 ans, pour une grande arriération mentale et une cataracte bilatérale.

La grossesse et l'accouchement ont été normaux.
Il pesait 2 K 900, a crié tout de suite.

Lors de l'hospitalisation :

Poids = 11 K 200

Taille = 79 cms

La microcéphalie est très importante, le périmètre crânien étant de 41 centimètres.

Il existe une cataracte bilatérale, que l'on opérera à 2 reprises, un pli palmaire unique bilatéral.

L'examen neurologique est entièrement normal.
L'enfant n'a jamais fait de crises convulsives.

Le développement psycho-moteur est très retardé :
l'enfant tient assis, mais ne marche pas.

L'électro-encéphalogramme est presque normal.

Les examens biologiques, en vue de rechercher l'étiologie, sont négatifs.

Le caryotype est normal.

Il existe un retard de l'âge osseux.

Antécédents familiaux :

Le père, né en Algérie, à AZROU, a 47 ans: il est bien portant.

La mère, née également à AZROU, âgée de 24 ans se porte bien.

Il n'y a pas de consanguinité; pas d'encéphalopathie connue dans la famille.

A l'examen fait au C.E.S.A.P., en janvier 1965, à l'âge de 12 ans:

L'enfant marche, mange seul des aliments solides.

Il est partiellement indépendant, aide à s'habiller, va chercher à boire et à manger s'il en a envie.

Il comprend des ordres simples, mais ne parle pas.
Il communique avec sa mère par gestes.

FARIDA, 2ème de la fratrie, est née le 30 Janvier 1958.
 Nous n'avons aucun renseignement sur la petite enfance et les
 étapes du développement psycho-moteur, mais il n'y a eu aucune
 infection pendant la grossesse.

A l'examen fait au C.E.S.A.P., à l'âge de 9 ans :

Elle entend bien, sourit beaucoup, mais ne parle pas.
 Elle ne marche pas; elle se traîne par terre, en essayant de ramper.

Elle n'a aucune préhension manuelle, doit être habillée.
 L'alimentation est entièrement liquide; il faut la faire manger.

Au point de vue sphincters, elle est totalement incontinente.

L'examen neurologique est normal.
 Elle n'a pas présenté de manifestations convulsives.

Enfin, HASSINA, 9ème de la fratrie, est née le 29 Septembre 1966.
 Les huit autres enfants sont normaux.

Née à terme, après une grossesse normale, elle pesait 3 K 840.

Hospitalisée à l'âge de 1 an, pour être opérée d'une cataracte
 bilatérale, on note alors :

- une microcéphalie importante;
- une hypotrophie;
- une arriération mentale profonde: elle ne tient pas sa tête,
 n'a aucune activité spontanée, reste inerte dans son berceau;
- une hypocalcémie sans rachitisme.

Examinée au C.E.S.A.P., à l'âge de 16 mois :

Elle est très hypotrophique, pèse 8 K 800, mesure 76 cms.
 Le périmètre crânien est de 41 centimètres.

Elle est aveugle.
 L'examen neurologique est normal.
 Il n'y a pas de comitialité.

C'est une enfant au caractère facile, affectueuse.
 Elle gazouille, mais ne tient pas assise.

Elle est intestable; elle a un niveau de développement
 correspondant à celui d'un nourrisson de 2 mois.

Aucune étiologie n'a été retrouvée.

A l'âge de 2 ans 10 mois, elle est placée dans une maison spécialisée. A son entrée, elle est dans un état trophique très mauvais.

Elle ne pèse que 8 K 150; non seulement elle n'a pas pris de poids depuis 18 Mois, mais elle a perdu 650 grammes.

Elle mesure 80,5 cms.

Le périmètre crânien est de 43 centimètres.

On note en outre un Prurigo bulleux étendu, un très mauvais état cutané.

Pendant son séjour, elle a de grosses difficultés d'alimentation. Elle ne mange que des aliments semi-liquides.

Elle est grabataire, incontinente.

Revue à l'âge de 3 ans, l'hypotrophie reste considérable.

Ses activités spontanées sont pauvres :
elle gazouille, se balance, a des stéréotypies des mains.

Aucun signe neurologique, pas de comitialité.

L'alimentation est toujours semi-liquide.
L'incontinence est totale.

Aux tests, son âge mental est de 1 mois; en fait son niveau est celui d'une enfant de 6 mois environ, soit un Quotient intellectuel entre 20 et 30.

AU TOTAL :

Il s'agit d'une famille de 11 enfants, dont les 1er, 2ème et la 9ème sont atteints de microcéphalie avec arriération mentale profonde.

Aucun encéphalopathe n'est connu dans la famille.
Les parents ne sont pas consanguins.

Mais puisque aucune étiologie n'a pu être retrouvée, et que l'atteinte des trois enfants a été successive, d'après les critères donnés par P. VERGER, J.M. GUILLARD et J.C. MALARRIVE, nous pouvons parler de maladie familiale.

I-SUR QUELS CRITERES PEUT-ON PARLER DE MICROCEPHALIE ?

En 1890, GIACOMINI fixe des critères anatomo-pathologiques:

Pour qu'un cerveau soit considéré comme vraiment microcéphale, outre la diminution de son poids et de son volume, il doit posséder les caractères suivants:

- disposition harmonieuse
- pas de forte asymétrie
- aspect extérieur normal.

Pour MONCRIEF et EVANS, on peut parler de microcéphalie lorsque le périmètre crânien est inférieur à 45 cm à l'âge de deux ans. Ce périmètre crânien correspond à celui d'un nourrisson de 6 mois; le PC d'un garçon normal de 2 ans étant de 49 cm.

En 1953, BOOK parle de microcéphale quand le crâne est à plus de trois déviations standard de la normale.

En 1956, PENROSE écrit que suivant la tradition, la limite la plus faible pour le périmètre crânien d'un adulte normal est de 47 cm; un PC entre 35 et 42,5 cm traduit un déficit intellectuel; un PC compris entre 27,5 cm et 32,5 cm implique l'idiotie.

Mais ces mesures varient avec le sexe. La norme pour un adulte anglais est de 55,5 cm chez l'homme, et de 53,2 cm chez la femme; dans les deux cas, la déviation standard est de 3 cm.

Un chiffre de 50 cm est donc parfaitement normal, surtout pour une femme, et même une valeur de 47,5 cm n'est pas extraordinaire

Des résultats plus exacts sont obtenus en mesurant l'index céphalique, rapport entre la largeur et la longueur du crâne.

D'autres auteurs ont essayé de relier la taille de la tête avec l'aspect anthropologique. Les esquimaux ont de grandes têtes, et les pygmées au contraire ont une petite tête par rapport aux Européens. Cette différence semble alors plus en rapport avec le climat qu'avec l'intelligence. De plus, la taille de la tête est en relation avec celle du corps. Une petite tête est donc normale chez les pygmées où l'homme ne mesure que 144 cm.

2-CLASSIFICATION DES MICROCEPHALIES

La microcéphalie est une affection rare. Elle fut décrite pour la première fois en 1890 par GIACOMINI. Il en distingua trois types:

- "MICROCEPHALIA VERA" affection constitutionnelle, appelée plus tard maladie de Giacomini.

- "MICROCEPHALIA COMBINATA", dans laquelle des facteurs exogènes s'ajoutent à des facteurs génétiques.

- "PSEUDO-MICROCEPHALIA" où la microcéphalie est secondaire à une cause exogène.

- Une autre classification fut proposée par PENROSE en 1957

1- MICROCEPHALIE VRAIE.

2- MICROCEPHALIE secondaire à une infection intra-utérine ou au mongolisme.

3- MICROCEPHALIE RADIOGENIQUE, après irradiation pelvienne.

4- MICROCEPHALIE PHYSIOLOGIQUE, où le périmètre crânien est à la limite inférieure de la normale.

5- NAINS ou types pygmées.

- KOCH en 1959 distingue deux grands groupes :

1- MICROCEPHALIES GENETIQUES.

2- MICROCEPHALIES non GENETIQUES qui peuvent être dûes à:

- infection virale (en particulier la rubéole)
- toxoplasmose
- carence en vitamines
- exposition aux radiations
- hypoglycémie et anoxie

Il n'a pas découvert de Microcéphalie due à une incompatibilité ABO ou Rh.

3-FREQUENCE DES MICROCEPHALIES

a) dans la population

BOOK, en 1953, dans son dernier recensement sur 44.000 naissances quelconques dans un district de Suède, trouve 1,6 microcéphale pour 10.000 naissances.

Dans une étude antérieure sur la population totale de la Suède comprise entre 5 et 55 ans, BOOK trouve une fréquence de microcéphales comprise entre 1/25.000 et 1/50.000. (il a fixé la limite d'âge à 55 ans, car peu de microcéphales vivent plus vieux)

-Pour KOCH, parmi les 145.000 individus traités au C.H.U. de Münster depuis le mois de janvier 1950, 34 microcéphales seulement furent découverts.

Sur les 23.000 enfants nés au département de gynécologie et d'obstétrique de l'hôpital universitaire de Münster, 3 étaient microcéphales (dont une seule microcéphalie vraie) ce qui nous donne une proportion de $\frac{1}{25.000}$, chiffre qui correspond au résultat de BOOK.

b) parmi les débiles mentaux

Si, au lieu d'étudier la fréquence des microcéphales dans une population quelconque, on étudie cette fréquence parmi les malades mentaux, la proportion devient beaucoup plus importante, du fait qu'un grand nombre de microcéphales est placé dans des asiles.

BOOK trouve en 1930, sur un total de 17.571 déficients mentaux, 88 à 176 microcéphalies vraies, soit une proportion de 0,5 à 1%.

Une 2^e enquête plus récente, toujours parmi les déficients mentaux placés en institution, lui donne les mêmes résultats, 0,5 à 1%.

-KOCH trouve 70 microcéphales sur 16.000 malades mentaux dans des asiles de Westphalie.

c) fréquence des microcéphalies génétiques

La fréquence parmi les microcéphalies, des formes génétiques, est très diversement appréciée.

Sur 106 cas, KOCH en trouve 36 apparaissant comme héréditaires, soit le tiers environ.

Pour KOMAI, au Japon, la grande majorité de ses cas est sans aucun doute d'origine génétique; il faut noter que les mariages consanguins sont très fréquents dans ce pays.

DAVIES et KIRMAN, en 1960, ne rapportent que 9 cas familiaux certains sur 130 microcéphales, aux Etats-Unis.

4-CARACTERES GENERAUX DES MICROCEPHALIES VRAIES

a) critères métriques:

Pour KOCH, le PC d'un homme microcéphale est de 46,3 cm environ, celui d'une femme est voisin de 45,8 cm. La longueur de la tête est de 15,9 cm pour l'homme, 15,1 cm pour la femme. La largeur est de 12,4 chez l'homme, 12,2 cm chez la femme.

L'index céphalique, rapport entre la largeur et la longueur est de 0,78 pour l'homme et de 0,80 pour la femme.

La taille des malades est un peu réduite, mais elle est en général proportionnée. La moyenne est de 161,3 cm chez l'homme (pour 171 cm chez le sujet normal), de 147,7 cm chez la femme (contre 160 cm).

Le retard staturo-pondéral est souvent noté dans l'enfance. GILLOT rapporte 2 cas dans la même famille où le retard atteint 15%; le frère, âgé de 8 ans, mesure 1 m 02 et pèse 18 K, ce qui correspond aux mensurations d'un garçon de 5 ans 1/2; la soeur, âgée de 4 ans 1/2 mesure 0 m 90 et pèse 12 K, ce qui correspond à une enfant de 2 ans et demie.

b) signes cliniques:

La microcéphalie est très marquée. La diminution de volume porte surtout sur la voûte crânienne; le front est fuyant, il existe un rétrognathisme; le profil est souvent évocateur. Dans un des dossiers du service, nous avons constaté une micro-phtalmie, mais ce fait n'a pas été retrouvé dans la littérature.

La durée maximum de vie est d'environ 55 ans, mais beaucoup de microcéphales meurent jeunes, dans les premiers mois ou les premières années.

c) Examen neurologique:

Pour les 4 malades du service, l'examen neurologique était entièrement normal.

A la naissance, les réflexes archaïques étaient tous présents: Moro, grasping, redressement et marche automatique, inclinaison latérale du tronc.

Les réflexes ont disparu dans les délais normaux. Le tonus des enfants était normal et symétrique ainsi que la force musculaire. Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents et symétriques, sans être vifs.

Dans un dossier du CESAP, il existait une hypertonie.

DELAY et PICHOT rapportent un cas où l'examen neurologique est normal si ce n'est des réflexes ostéo-tendineux vifs mais une soeur de ce malade, elle aussi microcéphale et oligo-phrène, présente des mouvements automatiques.

HANHART et KOCH trouvent dans la plupart des cas, un examen neurologique normal; il en est de même pour VERGER qui rapporte l'observation de trois frères

BOOK pense que les réflexes ostéo-tendineux sont souvent très vifs, mais ceci, pour lui, se voit presque constamment chez les débiles profonds.

GIACOMINI lui, pensait que, dans la microcéphalie pure, génétique, l'examen neurologique était normal; s'il existait au contraire des signes neurologiques tels qu'une spasticité, il s'agissait d'une microcéphalie combinée, dans laquelle un facteur exogène infectieux ou autre s'ajoutait à un facteur génétique.

d) Développement psychique :

Le développement psychique est le plus touché; il s'agit le plus souvent de débiles profonds.

La station assise et la marche ont lieu tard.

Dans les deux observations de GILLOT, les deux enfants ont commencé à marcher à quatre ans, ont dit quelques mots à trois ans; la marche est hésitante; le contrôle sphinctérien n'existe pas. L'âge réel se situe en-dessous de deux ans, alors que les enfants ont l'un 8 ans et l'autre 4 ans 1/2.

Dans l'observation rapportée plus haut, d'un enfant que nous avons suivi dans le service, le développement psychomoteur était très retardé :

il a souri à... à 4 mois;
tenait sa tête à 9 mois;
à 14 mois il ne tenait pas assis;
à 17 mois, il se tenait debout, mais

sans marcher.

L'évolution ultérieure sera celle d'un grand encéphalopathe grabataire.

Dans notre dernière observation, deux enfants sur les trois, âgés de 9 et 3 ans ne marchent pas.

Dans le cas rapporté par DELAY, le niveau intellectuel testé au BINET-KULLMANN est d'environ deux ans. Le quotient intellectuel est de 10. La malade ne parle pas, mais comprend quelques ordres simples; elle est âgée de 17 ans.

Elle a trois frères et sœurs microcéphales qui sont débiles profonds.

Pour BOOK, le quotient intellectuel est en général voisin de 10. Pour PENROSE, le quotient intellectuel est aux alentours de 25.

Van den BOSCH et HANHART notent également une oligophrénie.

VERGER au contraire souligne une particularité : deux de ses trois microcéphales avaient une débilité moyenne avec un quotient intellectuel à 50, ce qui est rare.

En fait dans presque tous les cas, le niveau intellectuel ne dépasse pas 2 ans; ce sont des débiles profonds.

e) Complications :

Les principales complications, épilepsie et psychose ont une fréquence très diversement appréciée.

-Un seul de nos neuf enfants a eu des manifestations convulsives, mais cinq autres n'ont pu être suivis suffisamment (deux étant d'ailleurs morts très rapidement, dans le service, d'infection).

-Pour PENROSE, épilepsie et psychose sont inhabituelles.

-Les principales complications des cas de microcéphalies vraies de HANHART sont des accès d'épilepsie et des états maniaques avec tendance agressive, mais ces manifestations sont rares.

-KOCH a souvent observé des manifestations épileptiques

-Dans les 8 cas rapportés par BOOK, un seul a présenté des crises typiques, six n'ont eu aucune manifestation.

f) Examens complémentaires :

Tous les examens complémentaires, en vue de rechercher une étiologie sont négatifs:

-recherche d'inclusions cyto-mégaliqes, BW, séro-diagnostic de rubéole, de toxoplasmosé

ce qui permet d'éliminer une microcéphalie secondaire, et oriente vers une affection génétique, surtout lorsque plusieurs enfants de la même fratrie sont atteints.

Fond d'oeil et ponction lombaire sont normaux.

La radiographie du crâne montre la présence des sutures, ce qui élimine une crâniosténose qu'on aurait pu évoquer cliniquement, car on ne sent pas les fontanelles.

Le primum movens de la maladie est sûrement, et beaucoup d'auteurs le pensent, un arrêt de développement du cerveau, et non une fermeture prématurée des sutures.

En outre, on ne voit pas de calcifications sur les radiographies. Il y a parfois un amincissement de la voûte, mais pas d'impressions digitiformes.

Enfin le contraste est très frappant entre un massif facial presque normalement développé et un petit crâne.

L'électro-encéphalogramme montre, dans tous les cas où il a été fait, une diminution de l'activité électrique corticale.

Dans les trois observations de VERGER, l'électro-encéphalogramme était remarquablement identique :

-des rythmes dominants thêta de faible amplitude constituent l'activité fondamentale des tracés.

-des rythmes occipitaux peu ou pas modifiés par l'ouverture et la fermeture des yeux.

-absence de rythme alpha.

-aucun paroxysme, pas de pointes-ondes.

L'encéphalographie gazeuse montre en général une absence d'atrophie cérébrale.

Les ventricules sont de volume normal, à la différence des pseudo-microcéphalies secondaires, qui s'accompagnent souvent d'hydrocéphalie et d'atrophie cérébrale.

Les caryotypes qui ont été fait aux quatre malades du service et à leurs parents étaient normaux.

AR. RUSHIDI qui a également fait une étude chromosomique à son malade, conclut à un examen normal, si ce n'est la présence dans une seule cellule, de deux petits fragments identiques de chromatides en excès; ces fragments furent attribués à une aberration rare.

L'artériographie cérébrale, lorsqu'elle a pu être faite, était normale.

g-Anatomie-pathologique :

Le cerveau est petit : 100 à 400 grammes en général; la morphologie d'ensemble est conservée; les circonvolutions sont peu marquées, peu profondes; l'aspect est grossièrement symétrique; il y a une microgyrie.

Les ventricules sont normaux.
Le cerveau a un aspect foetal.

Dans un cas, nous avons trouvé une agénésie du corps cal-
-leux.

S'agit-il d'une anomalie fréquente dans la microcéphalie
génétique ou est-ce une rareté ?

5-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC LES MICROCEPHALIES SECONDAIRES.

a) Signes cliniques :

Le tableau clinique est très variable et dépend avant tout de l'étiologie.

Les pseudo-microcéphalies relèvent de causes nombreuses :

- infection intra-utérine (rubéole, toxoplasmose, virus).
- exposition aux rayons dans la vie foetale.
- carence vitaminique pendant la grossesse.
- hypoglycémie et anoxie.
- on en rapproche le mongolisme.

Pour PENROSE, KOCH, Van den BOSCH, on peut voir de nombreux cas d'hémiplégie, diplégie ou tétraplégie.

KOCH pense qu'il existe souvent des mouvements spastiques et athétosiques.

Van den BOSCH, trouve parfois, en plus de ces manifestations une microphthalmie, un colobome, une cataracte, une spina bifida., une psychopathie.

b) Examens complémentaires.

La radiographie du crâne montre parfois des calcifications, une porencéphalie.

L'encéphalographie gazeuse:

Pour DELAY et PICHOT, il existe fréquemment une dilatation ventriculaire passive liée à l'atrophie cérébrale, ce qui dans certains cas peut permettre le diagnostic, en éliminant une microcéphalie vraie.

6- SUR QUELS CRITERES PEUT-ON FAIRE LE DIAGNOSTIC DE MICROCEPHALIE VRAIE ?

Il est nécessaire de faire un diagnostic précis, car ce diagnostic engage l'avenir des familles : après avoir eu un ou plusieurs enfants microcéphales, les parents pourront-ils donner naissance à des enfants normaux, ou risquent-ils d'avoir encore des microcéphales ?

a) Il faut tout d'abord éliminer une autre cause :

- rechercher par des examens sérologiques des infections passées inaperçues pendant la grossesse :
 - rubéole;
 - toxoplasmose;
 - syphilis.
- rechercher une notion d'irradiation pendant la grossesse;
- éliminer une carence vitaminique.

b) Diagnostic positif :

Pour BOOK et VERGER :

- le diagnostic de microcéphalie familiale ne peut être affirmé que si deux enfants au moins d'une même fratrie sont successivement atteints sans qu'aucun autre facteur puisse être invoqué.
- le diagnostic est très vraisemblable en présence d'un cas unique si les parents sont consanguins.

Van den BOSCH, dans son étude sur les microcéphalies génétiques en Hollande, adopte les critères diagnostiques suivants :

- Microcéphalie associée à une débilité mentale profonde;
- absence de paralysie, de contracture et d'asymétrie;
- un profil typique: front fuyant, micro-rétrognathisme, petit crâne.

Pour confirmer ce diagnostic, il recherche :

- une consanguinité des parents;
- plusieurs cas dans la même fratrie;
- d'autres cas dans les proches parents.

7- MODE DE TRANSMISSION :

Tout indique qu'il s'agit d'un caractère héréditaire, récessif, autosomique. En effet :

- la consanguinité est élevée;
- les parents sont le plus souvent normaux;
- d'autres cousins germains peuvent être atteints;
- garçons et filles sont aussi souvent touchés.

A- NOTION DE CONSANGUINITE.

Cette notion de consanguinité, très importante pour le diagnostic devant un cas unique, est-elle toujours retrouvée ?

- Il n'y en avait pas pour nos quatre malades.
- Dans l'observation de DELAY et PICHOT, le père et la mère sont cousins germains : quatre enfants sur six nés du couple sont microcéphales.
- HALPERIN, dans une étude publiée en 1944, à propos de cinquante cinq cas collectés dans la littérature, trouve une consanguinité dans 10 % des cas.
- Pour KOMAI, au Japon, citant cent quarante trois cas de microcéphales dans soixante dix huit familles, la proportion de microcéphales qui résultent du mariage de cousins germains est de 44,8 %.

Mais les mariages consanguins sont très fréquents dans ce pays.

- Dans l'enquête faite par Van den BOSCH, en Hollande, publiée en 1957, sur trente et un enfants microcéphales, le pourcentage total de consanguinité parmi les parents était de 70,58 %.

Le pourcentage de mariages entre cousins du premier degré de 23,52 %.

Mais ici des facteurs géographiques et religieux facilitent les mariages entre gens de petits villages isolés.

- HANHART, en Suisse, ne trouve une consanguinité que dans dix familles sur vingt trois, soit 34,5 %, quoique un tiers de ces familles soit originaire de populations isolées depuis des siècles.
- Dans les deux cas rapportés par GILLOT, le père et la mère sont cousins germains : deux enfants sont normaux, deux autres microcéphales.
- Pour KOCH, sur treize familles ayant donné naissance à des microcéphales vraies, la consanguinité n'est retrouvée que dans quatre familles, soit 32 %.
- Pour le malade de AR. RUSHIDI, les parents étaient consanguins.
- Enfin cette notion est également retrouvée pour les quatre enfants microcéphales de la même fratrie, cités par ALBERIA en 1964.

AU TOTAL: la consanguinité est retrouvée dans au moins un tiers des cas; ce fait pourrait servir de base à une prophylaxie qui semble dans la pratique très difficile à réaliser.

B- RELATION AVEC LE SEXE ?

La maladie se voit aussi bien chez le garçon que chez la fille. Elle est portée par un gène autosomique.

Mais y a-t-il une fréquence plus grande dans un sexe que dans l'autre ?

- GIACOMINI rapporte 16 cas : 8 garçons, 8 filles.
- KOCH, sur 54 cas héréditaires, trouve la même proportion : 28 garçons, 26 filles, soit 1 - 1
- HANHART, sur 35 cas : 17 garçons, 18 filles, soit 1 - 1

Ces faits sont en opposition avec les résultats de KOMAI et BOSCH, pour qui la proportion de garçons est beaucoup plus forte.

Pour KOMAI, 93 hommes, 57 femmes soit 2 pour 1.

Pour Van den BOSCH, 28 hommes, 20 femmes, soit 1,4 pour 1.

KOMAI pense que ses résultats sont statistiquement significatifs et que l'anomalie serait deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Au contraire, l'anencéphalie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Mais ces résultats doivent peut-être être corrigés du fait, comme le disent KOMAI et Van den BOSCH, que les garçons sont plus facilement placés que les filles.

Plutôt que d'étudier la proportion de microcéphales parmi les malades mentaux ou autres, il fait calculer cette proportion par rapport à la population totale.

Relation avec le sexe.

GIACOMINI	8 hommes	8 femmes	1 - 1
KOCH	28 "	26 "	1 - 1
HANHART	17 "	18 "	1 - 1
KOMAI	93 "	57 "	2 - 1
Van den BOSCH	28 "	20 "	1,4- 1

C- Les parents sont le plus souvent normaux.

D- Des cousins germains peuvent être atteints.

D'après des études statistiques, la proportion de microcéphales observée est compatible avec les lois de MENDEL.

Dans une famille porteuse de la tare, la probabilité d'avoir un enfant microcéphale, est de un quart par rapport à l'ensemble de la descendance.

HANHART sans sa série, trouve un pourcentage de $24,2 \pm 6,2$
Il doit donc s'agir d'un gène récessif.

Y A-T-IL UNE RELATION AVEC L'AGE DE LA MERE, L'ORDRE DE LA
NAISSANCE ?

D'après une étude faite au Japon sur 91 microcéphales, cette malformation peut se voir quelque soit l'âge de la mère, aussi bien à 20 ans qu'à 40 ans, sans qu'il y ait un âge de prédilection comme dans la trisomie 21.

Van den BOSCH trouve les mêmes résultats avec une série de 39 microcéphales.

La microcéphalie peut se voir dès la première naissance et atteindre n'importe quel enfant de la fratrie. Des enfants sains peuvent alterner avec des enfants atteints.

Dans notre 7ème observation, les 1er, 2ème et 8ème enfants sont microcéphales; tous les autres sont normaux.

8- FREQUENCE DU GENE DE LA MICROCEPHALIA VERA.

- Van den BOSCH a étudié la fréquence du gène en Hollande.

Par rapport à la population totale, qui est de 10,5 millions d'habitants, cette fréquence est :

$$q = \frac{1}{477}$$

Mais les Hollandais sont divisés en de nombreux groupes, pour des raisons religieuses et géographiques, et cette fréquence est très variable selon que l'on considère des grandes villes comme AMSTERDAM, ROTTERDAM où :

$$q = \frac{1}{536}$$

et des petits villages où :

$$q = \frac{1}{45}$$

Le gène est donc dix fois plus fréquent dans un petit îlot que dans la population totale (la consanguinité y est plus forte).

- BOOK, en Suède, trouve une fréquence comprise entre :

$$\frac{1}{162} \quad \text{et} \quad \frac{1}{230}$$

- Pour KOMAI, au Japon, la fréquence est comprise entre :

$$\frac{1}{159} \quad \frac{1}{249}$$

TABLEAU COMPARATIF

DE LA FREQUENCE DU GENE DANS TROIS PAYS.

JAPON	$\frac{1}{159}$	et	$\frac{1}{249}$	KOMAI
SUEDE	$\frac{1}{162}$	et	$\frac{1}{230}$	BOOK
HOLLANDE	$\frac{1}{477}$			Van den BOSCH

Dans sa conclusion, Van den BOSCH rappelle ce qui pour lui est peut-être le résultat le plus important de ses investigations, le fait, qu'au moins en Hollande, on ne doit pas parler de la fréquence du gène en général, comme s'il était également distribué dans la population tout entière; il faut calculer sa fréquence dans les différents districts, en tenant compte des coefficients de mélange de population.

9- MANIFESTATIONS MINIEURES CHEZ LES HETEROZYGOTES.

a) Cliniques :

PENROSE, HANHART et KOCH pensent qu'une partie au moins des proches a un périmètre crânien au-dessous des limites de la normale. Pour PENROSE, la limite inférieure de l'index céphalique est souvent inférieure à 0,75 pour les hommes, ce qui peut être un point utile pour le diagnostic. La taille est parfois un peu réduite.

b) Etat mental :

PENROSE, en 1938, trouve une plus grande fréquence de psychopathes dans les proches parents des microcéphales que dans le reste de la population.

TREDGOLD, écrit en 1949 que dans un certain nombre de ses cas, il existait une psychopathie familiale.

KOMAI, KOCH et Van den BOSCH considèrent que la majorité des proches parents a un quotient intellectuel normal.

Dans l'observation rapportée par Ar. RUSHIDI, des cas d'idiotie et de retard mental sont connus dans la famille. Cet auteur estime que le gène de la microcéphalie peut se traduire occasionnellement chez les hétérozygotes par un déficit intellectuel léger.

Dans une de nos observations, nous avons trouvé deux encéphalopathes.

10- PEUT-ON FAIRE LE DIAGNOSTIC AVANT LA NAISSANCE ?

Chez une femme ayant déjà eu un enfant microcéphale, lors d'une nouvelle grossesse, certains éléments peuvent permettre de suspecter une microcéphalie :

- une hauteur utérine insuffisante en début de grossesse;

Dans notre 1ère observation, alors qu'il s'agissait d'une grossesse de 4 mois, on avait cliniquement l'impression d'une grossesse de 2 mois $\frac{1}{2}$. A 7 mois, la hauteur utérine n'était que de 25 cms.

- les radiographies et les ultra-sons permettent actuellement de mieux apprécier les dimensions du crâne.

- un terme dépassé.

- lors de l'accouchement, on trouve un excès de liquide.

Mais le diagnostic étant fait, la conduite à tenir est difficile. Légalement, on n'a pas le droit d'interrompre la grossesse.

11- LES MICROCEPHALIES VRAIES ONT UNE BASE HETEROGENE.

- DELAY pense qu'il est possible qu'il s'agisse d'une hérédité polymérique, ce qui expliquerait l'hétérogénéité des résultats d'autopsie.
- HANHART rapporte l'exemple d'une famille de Microcéphales dans laquelle sur onze enfants, quatre sont microcéphales et 6 hydrocéphales.

La seule enfant normale a quatre enfants imbéciles, sans anomalies du crâne.

Il pense qu'il s'agit d'une même hérédité donnant des manifestations multiples.

- BRENNER - en 1951 - décrit une autre famille comprenant deux vrais jumeaux de quatre mois, l'un microcéphale, l'autre hydrocéphale.

Le père et le grand-père paternel, ont des crânes anormalement petits, un frère et un cousin de ces jumeaux sont hydrocéphales et tous les garçons de la famille sont un peu débiles. Il suggère que le même gène a donné dans certains cas une hydrocéphalie et dans d'autres une microcéphalie.

- Dans les cas rapportés par KOCH, les signes neurologiques retrouvés sont très différents : pour certains, l'examen était normal; dans d'autres cas, on retrouve une spasticité générale.

Cela signifie qu'il existe plusieurs formes génétiques différentes de Microcéphalie.

Mais, lorsque la Microcéphalie s'accompagne de signes neurologiques, il peut s'agir d'un tableau composé qui résulte de deux facteurs, l'hérédité donnant la Microcéphalie et des facteurs exogènes donnant des troubles nerveux, ce qui était d'ailleurs l'opinion de GIACOMINI.

RAPPORT AVEC L'AGENESIE DU CORPS CALLEUX.

Dans l'une des deux autopsies que nous avons faites, nous avons trouvé une agénésie du corps calleux.

Cette agénésie est-elle un phénomène extérieur à la maladie, ou, au contraire a-t-elle déjà été décrite comme faisant partie du tableau ?

Nous n'avons trouvé que peu d'auteurs ayant pu faire la vérification anatomique, et les résultats ne sont pas assez étendus pour être concluants.

GIACOMINI a trouvé une agénésie totale ou partielle du corps calleux dans 4 cas sur 9 et considère que cette agénésie s'associe avec une singulière fréquence à la Microcephalia Vera.

Un autre cas a été rapporté par VIRCHOW.

BORSTEIN, dans sa thèse sur l'agénésie du corps calleux, de 1959, cite comme anomalies cérébrales associées à cette agénésie : la microcéphalie, la porencéphalie, la polygyrie, l'agyrie, l'hydrocéphalie ...

Mais l'association d'une microcéphalie et d'une agénésie totale ou partielle du corps calleux lui a semblé rare, sur les 189 cas qu'il a collectés dans la littérature.

L'ETIOLOGIE de cette agénésie est mal connue. Plusieurs hypothèses ont été émises :

- une hydrocéphalie interne, intra-utérine, exerçant une pression sur la paroi du ventricule moyen, empêchant l'accolement des deux formations hémisphériques.

- une anomalie de l'artère cérébrale antérieure.

Mais, dans ce cas, pour certains auteurs, une atteinte cérébrale associée, en particulier des lobes frontaux est la règle.

OSTERDAF, cité par P. TRIDON, rapporte deux autres mécanismes possibles :

- la persistance d'un cerveau unique;

- un trouble grave du développement du cortex cérébral.

Ce dernier phénomène pourrait être l'étiologie de l'agénésie calleuse retrouvée dans l'une de nos observations.

L'agénésie calleuse a surtout été retrouvée chez des arriérés profonds, des microcéphales ou des épileptiques; cela tient uniquement au fait que dans ces cas-là, des examens ont été faits en vue de rechercher une étiologie.

Au début, il ne s'agissait que de vérifications anatomiques; mais la ventriculographie a permis cette recherche sur le vivant, ce qui a permis de découvrir un grand nombre d'agénésies totalement muettes cliniquement, chez des sujets ayant une intelligence normale.

LA MICROCEPHALIE VRAIE est une affection dont on ne peut affirmer le caractère familial que si deux enfants au moins de la même fratrie sont successivement atteints, et sans qu'on puisse faire intervenir une autre étiologie, ou, si un seul enfant étant touché, on retrouve dans la famille un autre microcéphale.

LA FREQUENCE DES MICROCEPHALES dans la population est de 1/25.000 à 1/50.000. Parmi les débiles mentaux, cette fréquence est assez élevée, de 0,5 à 1%. La fréquence du gène, étudiée en Hollande, en Suède et au Japon, est comprise entre 1/160 et 1/230.

SIGNES CLINIQUES :

Le profil de la tête est souvent typique: front fuyant et bas, micro-rétrognathisme, petit crâne. L'examen neurologique est en général normal. Les complications sont assez rares, et se résument aux manifestations épileptiques. Le retard intellectuel est très marqué; il s'agit souvent de débiles profonds.

L'électro-encéphalogramme montre, dans presque tous les cas où il a été fait, une diminution globale de l'activité électrique.

L'encéphalographie gazeuse montre à peu près toujours des ventricules normaux.

GENETIQUE

Les caryotypes sont toujours normaux. La notion de consanguinité est retrouvée dans au moins un tiers des cas. La fréquence dans les deux sexes est le plus souvent égale. Dans la majorité des cas, les parents sont normaux.

Le gène de la microcéphalie semble se traduire occasionnellement chez les hétérozygotes par une petite diminution du périmètre crânien, une débilité légère.

Il semble en outre exister un certain rapport entre la microcéphalie et l'agénésie du corps calleux, mais le nombre de cas rapportés n'est pas assez important pour en tirer des conclusions valables.

La MICROCEPHALIE est une maladie autosomique récessive dont le gène est semi-léthal.

BIBLIOGRAPHIE.

- BEAU (A) - RENARD (M) - FONDERA (A).-

Réflexions sur la signification morphogénétique
d'une agénésie du corps calleux.

Semaine des hôpitaux. Archives d'Anatomie pathologique.

1966 (14) n° 2 A-78 A-82

- BOOK (J) - SCHUT (J.W.) et REED (S.C.).-

A clinical and genetical study of Microcephaly.

Am. Journ. of Mental Deficiency 1953 (57) 637-660

- BORSTEIN (S).-

Etude sur l'agénésie du corps calleux.

Thèse PARIS 1959.

- VAN DEN BOSCH (J).-

Microcephaly in the Netherlands.

-Acta Genetica et statistica medica. 1957 (7) 398-402

-Ann. Human. Genetic 1958 (23) 98-116

- DAVIES (H) et KIRMAN (B.H.).-

Microcephaly.

Arch. Dis. Child 1962 - 37 - 623-627

- DELAY (J) et PICHOT (P).-

Maladie Microcéphalique familiale et pseudo-
microcéphalie symptomatique.

Ann. méd. psychol. 1946 (2) 236-239

....

....

- GILLOT (F) - SENDRA (L) - RAOUV (J.P.) et MATTEI (L).-

Microcéphalie constitutionnelle.

Pédiatrie 1958 (13) 76.

- HANHART (E).-

Microcéphalie in der Schweiz.

Acta Genetica Medicae et Gemellologie 1958. VII 445-524

- KOMAI (T) - KISHIMOTO (K) et OZAKE (Y).-

Genetic study of Microcephaly based on Japanese material.

Am. Journ. of Human Genetics 1955 (7) 51-65.

- KOCH (G).-

Genetics of Microcephaly in man.

Acta Geneticae Medicae et Gemellologie 1959 VIII 75-86

- PENROSE (L.S.).-

Microcephaly.

Folia hereditaria et pathologica 1956. V 79-86.

- AR-RUSHIDI (AH) - SUBMIYAH (B.W.) et AL.MUDARRIS (HF).-

Chromosome characterization in a case of microcephaly.

Journ. of Faculty of Medicine. Baghdad 1963. 5. 129-137

- SARROUY (Ch) - SABATINI (R).-

La Microcéphalie : A propos d'un cas observé chez un nourrisson de cinq mois.

Pédiatrie 1957 - XII (1) 5-12

- VERGER (P) - GUILLARD (J.M.) et MALARRIVE (J.C.).-

Microcéphalie familiale : 3 cas dans une même fratrie.

Arch. françaises de Pédiatrie 1967. XXIV 8

Vu

Vu

le Président de thèse

le Doyen de la Faculté

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

